

¿Hasta qué punto es posible el tratamiento focal en el cáncer de próstata?

*Análisis de la multicentricidad tumoral
en las piezas de prostatectomía radical:
Incidencia, ubicación y factores predictores
de la misma*

Trabajo de Fin de Grado de Medicina

*Alumna: **RAQUEL VAREA MALO***

Tutor: Ángel Borque Fernando

Trabajo de investigación – Artículo Original

Curso 2014-2015

Índice

Resumen	2
Abstract	3
Palabras clave	4
Keywords.....	4
Introducción.....	5
Hipótesis de Trabajo y Objetivos	8
Material y métodos	9
Resultados	11
Discusión.....	28
Conclusiones.....	35
Autoría y agradecimientos.....	35
Bibliografía	36
Anexo I	41



¿Hasta qué punto es posible el tratamiento focal en el cáncer de próstata?

Análisis de la multicentricidad tumoral en las piezas de prostatectomía radical: Incidencia, ubicación y factores predictores de la misma.

Resumen

Objetivo: Evidenciar la multicentricidad del cáncer de próstata (CP) en las piezas de prostatectomía radical (PR) e identificar parámetros previos a la cirugía asociados a ella. Con ello, valorar la necesidad de implementación de técnicas de imagen que localicen el *tumor index* y hagan posible la terapia focal (TF) como una alternativa terapéutica del CP.

Material y métodos: Revisión de 234 piezas de PR intervenidas en el Hospital Universitario “Miguel Servet” (H.U.M.S.) entre 2011 y 2014. Se evalúan variables clínicas, analíticas y patológicas de la biopsia en relación a la multicentricidad tumoral en la pieza de PR mediante análisis univariante, y en su caso, análisis multivariante.

Resultados: La media (x) de edad de la muestra es de 63,2 años, con mediana (M) de 64 años (46-76). El antígeno prostático específico (PSA) presenta $M=6,34$ ng/ml ($p_{25}-p_{75}=4,99-8,50$). La densidad del PSA (PSAD) tiene una $M=0,14$ ng/ml*cc ($p_{25}-p_{75}=0,10-0,21$). El volumen prostático (VP) presenta $x=51,61$ ml y $M=46,90$ ml (17-165). El peso tiene una $x=58,9$ g con $M=54,50$ g (19-193). El porcentaje de cilindros afectados tiene una $x=20,2\%$, $M=22,2\%$ (2,3-100).

El tacto rectal (TR) fue sospechoso en 64 (28,1%) pacientes. No se objetivó invasión perineural ni linfovascular en 194 (83,6%) y 231 (99,6%), respectivamente. El Gleason Suma (GS) fue menor a 7 en 162 (69,2%) e igual a 7 en 57 (24,4%). La afectación de una única zona en la pieza de biopsia prostática transrectal (BPTR) se encontró en



149 (63,7%), dos en 67 (28,6%), tres en 14 (6%) y cuatro zonas máximo en 4 (1,7%), mostrando 69 afectación bilateral (29,5%).

Un 40,9% de los pacientes presentaron multicentricidad en la pieza de PR.

El análisis univariante no muestra asociación significativa en ninguna de las variables estudiadas.

Conclusiones: La multifocalidad afecta a un elevado número de piezas de PR en nuestro medio, un 40%. No hemos identificado elementos clínicos o de la BPTR asociados a alto riesgo de CP multifocal. A la vista de nuestros resultados, parece imperativo valorar la implementación de la RM multiparamétrica (RMmp) en la identificación de la multifocalidad, y evaluar la realización de biopsia transperineal con rejilla para optimizar la ubicación zonal del CP.

Abstract

Objective: To demonstrate the multicentricity of prostate cancer (PC) in radical prostatectomy (RP) and identify possible parameters pre-surgery associated. The aim is to assess the need for implementation of imaging techniques to locate the tumor *index* and make possible the approach of focal therapy (TF) as an alternative therapeutic for PC treatment.

Material and Methods: Review of 234 specimens of RP intervened at the University Hospital "Miguel Servet" (HUMS) between 2011 and 2014. Clinical, analytical and pathological variables of biopsy were evaluated in relation to tumour multicentricity in RP by univariate analysis, and if appropriate, multivariate analysis.

Results: Mean (*m*) age of patients is 63.2 years, with a median (*M*) of 64 years (46-76). Prostate specific antigen (PSA) presents *M*= 6.34ng/ml (*p*25-*p*75=4.99-8.50). PSA density (PSAD) has *M*= 0.14ng/ml*cc (*p*25-*p*75= 0.10-0.21). Prostate volume (PV) has *m*=51.61ml and *M*=46.90ml (17-165). The prostate weight has *m*=58,9g with *M*=54,50g (19-193). The percentage of affected cylinder has *m*=20.2%, *M*=22.2% (2.3-100).



Digital rectal examination (DRE) was suspected in 64 (28.1%) patients. No perineural and lymphovascular invasion was observed in 194 (83.6%) and 231 (99.6%), respectively. Gleason Sum (GS) was less than 7 in 162 (69.2%) and 7 in 57 (24.4%). Involvement of a single zone in the specimen of transrectal (TRUS) guided prostate biopsy of all patients was found in 149 (63.7%), two in 67 (28.6%), three in 14 (6%) and four at the most in 4 (1.7%), showing 69 bilateral involvement (29.5%).

40.9% of patients had multicentric involvement on the specimen of RP.

Univariate analysis showed no significant association in any of studied variables.

Conclusions: Multifocality affects a large number of specimens of PR in our country, namely 40% in our study. We have not been able to identify clinical or BPTR elements associated with high risk of multifocal PC. So in view of our results and from a practical point of view, it seems imperative to study the implementation of the mpMR to identifying multifocal tumors pre-treatment and evaluate the implementation of transperineal template biopsy in an attempt to optimize zonal location of PC.

Palabras clave

Cáncer de próstata; Multicentricidad; Terapia Focal; Resonancia magnética multiparamétrica.

Keywords

Prostate cancer; Multicentricity; Focal therapy; Multiparametric magnetic resonance imaging.



Introducción

En la actualidad, el cáncer de próstata (CP) constituye uno de los problemas médicos más importantes de la población masculina por su elevada incidencia e importante mortalidad, representando el cáncer más frecuente entre varones en España y la tercera causa de muerte por cáncer [1]. A pesar de estos datos, actualmente no se disponen de herramientas precisas para su sospecha diagnóstica [2].

En general, los instrumentos diagnósticos más utilizados en la práctica clínica habitual ante la sospecha de cáncer de próstata son la determinación sérica del antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal (TR) [3].

No obstante, el diagnóstico de confirmación se basa en la realización de una biopsia prostática transrectal ecodirigida (BPTR) o transperineal [3], con el objetivo de poner de manifiesto la existencia o no de un CP así como otros aspectos relacionados, entre ellos, el grado de diferenciación tumoral (Índice de Gleason), como factor indicativo pronóstico de la enfermedad. Este sistema es el que más comúnmente se utiliza para clasificar y valorar la agresividad del tumor en función de una puntuación que varía entre 2 y 10, de menos a más agresivo, siendo el resultado de la suma de los 2 patrones histológicos más frecuentes encontrados en el tumor (grados 1 – 5) [4].

Hasta la fecha, las estrategias terapéuticas utilizadas ante un cáncer de próstata clínicamente localizado (CPCL) consistían en proponer tratamientos activos como la prostatectomía radical (PR) y la radioterapia externa (RT). Sin embargo, conllevan cierta morbilidad y deterioro de la calidad de vida, siendo la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil los efectos colaterales más destacables [5].

Esto ha impulsado que en las últimas décadas, se hayan desarrollado alternativas terapéuticas que pretenden minimizar la morbilidad inherente a estos abordajes terapéuticos, como la opción no invasiva de “vigilancia activa” (VA) [5]. La VA es definida como una actitud expectante ante un CP de riesgo bajo/muy bajo (bajo grado de agresividad y bajo volumen tumoral) potencialmente curable, que se puede plantear a cualquier paciente con una expectativa de vida superior a 10 años y que conlleva un riguroso seguimiento clínico-patológico (re-biopsias) hasta que criterios



objetivos de progresión en grado o volumen tumoral aconsejen el paso a tratamiento activo de dicho CP con intención curativa [6].

Entre estas dos estrategias aparece la terapia focal (TF) en el CPCL como una modalidad terapéutica mínimamente invasiva que pretende tratar la glándula prostática bajo el principio de órgano-preservación [5], respetando las estructuras neurovasculares y esfinterianas [7].

La TF consiste en tratar de eliminar selectivamente el CP mediante la eliminación del mayor foco tumoral (tumor *index* o lesión dominante), definido por la lesión de mayor volumen tumoral y grado de Gleason en las lesiones multifocales, y a la única lesión de las unifocales. Aunque el CP es un tumor multifocal hay estudios que demuestran que el mayor porcentaje del volumen tumoral es atribuible a esta lesión dominante y es ésta la que progresa en agresividad [4].

Algunas de las diversas fuentes de energía empleadas para conseguir este efecto de liberación de energía sobre la lesión *index* son: criocirugía, ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU), braquiterapia, terapia vascular fotodinámica (TVF), ablación focal con láser (FLA), entre otras [7].

Debido a la gran incidencia de multifocalidad del CP, resulta necesaria una evaluación preoperatoria que permita definir la localización del tumor *index* mediante parámetros topográficos. En este sentido adquiere importancia la técnica de biopsia con rejilla, así como la resonancia magnética nuclear multiparamétrica (RMmp). La asociación de esta información junto con factores como el tamaño del tumor, la longitud del cilindro afecto y el grado de Gleason [8], influirá en la decisión terapéutica de los tumores clínicamente relevantes y subsidiarios de TF.

La resonancia multiparamétrica (RMmp) aporta información morfológica y funcional [2] del cáncer de próstata al combinar la RM ponderada en T2 (*T2-weighted imaging* – T2W) junto a otras secuencias disponibles como son la molecular con imagen en difusión (*Difussion weighted imaging* – DWI), secuencias dinámicas con contraste endovenoso (*Dynamic Contrast Enhancement* – DCE) y espectroscopia (*MR Spectroscopy* – MRS), proporcionando un aumento de la sensibilidad y de la especificidad en la detección del tumor *index* prostático [9]. En función de los hallazgos encontrados en las diferentes imágenes, la ESUR (*European Society of Urogenital Radiology*) en 2012 estableció unos criterios de sospecha tumoral definidos por la clasificación PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) en el que asigna



una puntuación entre 1 y 5 a cada lesión en las diferentes secuencias clasificándolas entre muy probablemente benignas a muy sospechosas de malignidad, respectivamente [10]. Sin embargo, se han puesto de manifiesto varias limitaciones y por ello, recientemente ha sido actualizada creando la versión 2 (PI-RADSv2) para promover la estandarización global y disminuir la variación en la adquisición, interpretación y resultados [11].

Por ello, posiblemente sea ésta la técnica de elección en la correcta valoración preoperatoria del CP, constituyendo la necesidad de llevar a cabo estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor volumen de pacientes para lograr mayor consenso [9] respecto a la implementación del estudio multiparamétrico en la evaluación del cáncer de próstata, sobre todo aceptado el hecho de que hace falta una gran experiencia para su interpretación, existiendo una alta variabilidad interobservador entre radiólogos no especializados en uro-radiología; además de ser técnicas que requieren equipos avanzados y consumen largo tiempo de exploración haciéndolas incompatibles como técnica de cribado universal del CP o de obligada realización a todos los pacientes con CP, debido a la sobrecarga asistencial que ello generaría.

Sería conveniente en este sentido poder identificar a los pacientes con alto riesgo de CP multifocal, para tras una primera selección en base a dichos parámetros poder realizar estas técnicas de RMmp sólo a aquéllos con alto riesgo de multicentricidad y candidatos a estrategias de TF.

Dado el carácter investigacional del tratamiento focal hemos considerado oportuno un primer análisis de nuestra realidad sobre la multicentricidad objetivada en nuestras piezas de PR, para evaluar tras ello si sería prudente ofertar a nuestros pacientes un tratamiento focal de una única lesión frente a posibles tumores de múltiple ubicación. Y por otro lado, conocer si los resultados de la BPTR nos ofrecen suficientes garantías como para ubicar la lesión que luego se objetiva al analizar la pieza de PR e identificar en lo posible parámetros previos a la cirugía asociados a la multifocalidad, y con ello eventuales candidatos a RMmp.



Hipótesis de Trabajo y Objetivos

Hipótesis de Trabajo: Es posible identificar a partir de datos clínicos y de la BPTR a los pacientes con alto riesgo de tener tumor multifocal en CP.

Objetivos:

- **Principal:** Evidenciar la multicentricidad del CP en las piezas de PR (incidencia, ubicación y agresividad).
- **Secundarios:** Identificar factores asociados a dicha multicentricidad: Edad, PSA, volumen prostático, PSAD, peso, longitud total afecta, tacto rectal, Gleason Suma, Gleason 1º y 2º, invasión perineural y linfovascular, ubicación según zonas de afectación, bilateralidad y lado de afectación en la pieza de biopsia. Correlación entre el número de cilindros tomados de cada zona (ZPD, ZPI, ZTD, ZTI y DD) y cilindros positivos de cada una, total de cilindros tomados y total de cilindros positivos, y por último, porcentaje de cilindros positivos.



Material y métodos

Recogida de datos:

Hemos estudiado 234 pacientes biopsiados e intervenidos de PR (retropúbica o laparoscópica) en el Servicio de Urología del Hospital Universitario “Miguel Servet” (H.U.M.S.) en el intervalo entre los años 2011 y 2014.

Todos los pacientes fueron sometidos previamente a BPTR, siguiendo los criterios habituales de la práctica clínica con al menos 10 cilindros por biopsia, y ajustando su número a la edad del paciente y tamaño prostático de acuerdo al Nomograma de Vienna (Anexo I) [12].

El estudio patológico de la BPTR y la pieza de PR fue realizado en todos ellos por los miembros de la Unidad de Patología Urológica del Servicio de Anatomía Patológica del H.U.M.S.

El CP multicéntrico se definió como la presencia de más de un foco tumoral en la pieza de PR.

De todos los pacientes se reunieron los datos completos demográficos, clínicos y patológicos incluyendo la edad, el PSA total, volumen prostático, número y lateralidad de los cilindros, y porcentaje de cilindros afectados.

Método estadístico:

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas y categóricas se realizará utilizando el test T-Student o la Prueba U de Mann-Whitney (según siga la variable una distribución Normal o no), y Chi-cuadrado, respectivamente.

Para valorar la distribución de las variables y su similitud a una distribución Normal se evaluarán según el Test de Kolmogorov-Smirnov. Ninguna de las variables siguió una distribución Normal, por lo que se utilizó en todas las variables cuantitativas la Prueba U de Mann-Whitney.

Realizaremos un análisis univariante utilizando test no paramétricos para determinar la asociación entre las variables preoperatorias de la BPTR y la presencia



de multicentricidad en la pieza de PR; y en su caso, si se identifican varias variables asociadas a multicentricidad, un análisis multivariante de regresión logística binaria con la variable multicentricidad en forma dicotómica (Sí/No) como variable dependiente.

Consideraremos un nivel de significación o error *alfa* del 5% ($p < 0,05$), con significación dos colas.

Todos los tests estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS™ versión 20 (*Statistical Package for Social Science, Chicago, IL*).



Resultados

Resultados de estadística descriptiva:

Las características clínicas y patológicas de la muestra se detallan en la *Tabla 1* y *Tabla 2*, así como nuestro índice de multicentricidad en la *Tabla 3*.

La media de edad de la muestra de pacientes es de 63,2 años, con una mediana de 64 años (rango de 46-76). Las cifras de PSA presentan una mediana de 6,34 ng/ml (*p*25-*p*75: 4,99 – 8,50). La mediana del PSAD es de 0,14 ng/ml*cc (*p*25-*p*75: 0,10 – 0,21). El volumen prostático presenta una media de 51,61 ml (rango: 17 – 165; mediana: 46,90). La media del peso de la glándula es de 58,9 g con una mediana de 54,50 (rango: 19 – 193). El porcentaje de cilindros afectados tiene una media de 20,2%, mediana de 22,2 (rango: 2,3 – 100).

El TR fue sospechoso en 64(28,1%) pacientes del total de la muestra. No se objetivó invasión perineural ni linfovascular en 194 (83,6%) y 231 (99,6%) de los pacientes, respectivamente. El Gleason suma fue menor de 7 en 162 pacientes (69,2%) e igual a 7 en 57 (24,4%). La afectación de una única zona (periférica / transicional, izquierda / derecha) en la pieza de biopsia del total de pacientes se encontró en 149 (63,7%), de dos en 67 (28,6%), de tres en 14 (6%) y de 4 zonas máximo en 4 pacientes (1,7%), mostrando 69 pacientes afectación bilateral (29,5%). En la *Ilustración 1* se muestra el porcentaje de afectación en cada una de las zonas de la glándula prostática.

La afectación multicéntrica en nuestras piezas de prostatectomía representa un 40,9 % del total de pacientes.



Tabla 1: Estadística descriptiva de variables cuantitativas.

Variable	N	Media	I.C.95%	Mediana	P25-P75	Mínimo-Máximo
Edad (años)	234	63,2	62,4 - 64,1	64,0	59,0 – 68,0	46,0 – 76,0
PSA (ng/mL)	234	8,07	7,23 – 8,90	6,34	4,99 – 8,50	2,00 – 54,00
Volumen próstata (cc)	232	51,61	48,34 – 54,89	46,90	33,00 – 64,30	17,00 – 165,00
PSAD (ng/mL)	232	0,19	0,16 – 0,21	0,14	0,10 – 0,21	0,04 – 1,44
Peso (g)	234	58,39	55,47 – 61,31	54,50	42,00 – 70,00	19,00 – 193,00
Longitud total afecta (mm)	70	12,19	9,02 – 15,35	7,00	4,00 – 15,00	1,00 – 61,00
Cilindros tomados de ZPI	234	6,9	6,6 – 7,2	6,0	5,0 – 8,0	2,0 – 20,0
Cilindros tomados de ZPD	234	6,9	6,6 – 7,2	6,5	5,0 – 8,0	0 – 19,0
Cilindros tomados de ZTI	102	2,3	2,2 – 2,5	2,0	2,0 – 3,0	1,0 – 5,0
Cilindros tomados de ZTD	103	2,3	2,1 – 2,5	2,0	2,0 – 3,0	1,0 – 7,0
Cilindros tomados de Nódulo	40	2,0	1,8 – 2,2	2,0	2,0 – 2,0	1,0 – 3,0
Cilindros (+) de ZPI	234	1,8	1,7 – 2,1	1,0	0 – 3,0	0 – 9,0
Cilindros (+) de ZPD	234	1,6	1,4 – 1,8	1,0	0 – 2,0	0 – 7,0
Cilindros (+) de ZTI	102	0,3	0,2 – 0,4	0	0 – 0	0 – 3,0
Cilindros (+) de ZTD	103	0,3	0,2 – 0,4	0	0 – 0	0 – 3,0
Cilindros (+) DD	40	0,7	0,4 – 0,9	1,0	0 – 1,0	0 – 3,0
Total de cilindros tomados	234	16,2	15,4 – 17,0	14,0	12,0 – 19,0	8,0 – 46,0
Cilindros positivos totales	234	3,8	3,5 – 4,1	3,0	2,0 – 5,0	1,0 – 16,0
Porcentaje de cilindros positivos (%)	234	26,2	23,7 – 28,7	22,2	11,5 – 33,3	2,3 – 100,0



Tabla 2: Estadística descriptiva de variables categóricas.

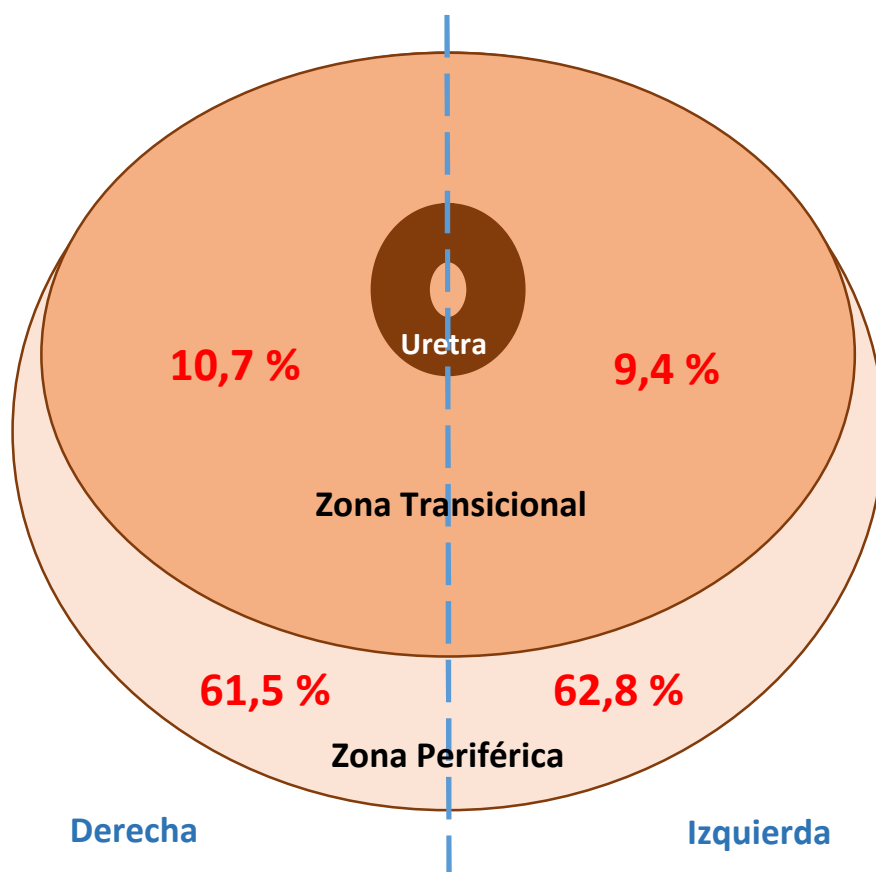
	N conocidos	Valor absoluto	Porcentaje (%)
Tacto rectal	228		
Normal		164	71,9 %
Sospechoso		64	28,1 %
Gleason suma	234		
<7		162	69,2 %
7		57	24,4 %
> 7		15	6,4 %
Gleason 1º	234		
3		205	87,6 %
4		29	12,4 %
Gleason 2º	234		
3		177	75,6 %
4		50	21,4 %
5		7	3,0 %
Invasión perineural (Bx)	232		
No		194	83,6 %
Si		38	16,4 %
Invasión linfovascular (Bx)	232		
No		231	99,6 %
Si		1	0,4 %
Ubicación según zonas (Bx)	234		
Una única zona (mínimo)		149	63,7 %
Dos zonas		67	28,6 %
Tres zonas		14	6,0 %
Cuatro zonas (máximo)		4	1,7 %
Bilateralidad en Bx	234		
No		165	70,5 %
Si		69	29,5 %
Lado en Bx	234		
Izquierdo		83	35,5 %
Derecho		82	35,0 %
Bilateral		69	29,5 %



Tabla 3: Índice de multicentricidad en pieza de prostatectomía.

	N conocidos	Valor absoluto	Porcentaje (%)
Multicentricidad (Pz)	230		
Negativo		136	59,1 %
Positivo		94	40,9 %

Ilustración 1: Porcentaje de afectación de cada zona prostática



Resultados de estadística analítica:

Un 40,9% de los pacientes presentaron afectación multicéntrica en la pieza de prostatectomía radical.

No se encontraron diferencias significativas en el análisis univariante en la distribución de ninguna de las variables estudiadas en la BPTR y la presencia o no de multicentricidad en la pieza de PR, como mostraremos a continuación.



En primer lugar, para valorar la distribución de las variables cuantitativas se ha realizado el Test de Kolmogorov-Smirnov y como ninguna de las variables continuas sigue la distribución Normal en ninguno de los grupos estudiados (multifocalidad sí / no), se ha comparado las respectivas distribuciones de cada variable continua en uno y otro grupo mediante una prueba no paramétrica (Prueba U de Mann-Whitney), como se comprueba en la *Tabla 4*.

Posteriormente se hará el análisis de las variables categóricas mediante la Prueba de Chi-cuadrado, dando como resultado que ninguna variable tiene asociación estadística significativa en su distribución con el hecho de ser o no un tumor multicéntrico en pieza de PR, como se puede ver en la *Tabla 5*.



Tabla 4: Análisis univariante de variables numéricas (Test U de Mann-Whitney).

Variable		N	Media	I.C.95%	Mediana	P25-P75	Mínimo-Máximo	p
Edad (años)								
Multicentricidad	NO	136	63,7	62,6 – 64,8	64,0	60 – 69	49,0 – 76,0	0,238
	SÍ	94	62,6	61,3 – 64,0	62,5	58 – 68	46,0 – 75,0	
PSA (ng/mL)								
Multicentricidad	NO	136	7,59	6,71 – 8,47	6,34	5.01 – 8.49	2,30 – 51,00	0,840
	SÍ	94	8,59	6,95 – 10,22	6,21	4.81 – 8.70	2,00 – 54,00	
Volumen próstata (cc)								
Multicentricidad	NO	135	51,79	47,59 – 56,00	45,89	34.62 – 63.55	17,00 – 140,00	0,627
	SÍ	93	50,84	45,39 – 56,28	46,90	31.21 – 65.00	17,00 – 165,00	
PSAD (ng/mL)								
Multicentricidad	NO	135	0,18	0,15 – 0,20	0,14	0.10 – 0.21	0,05 – 1,42	0,467
	SÍ	93	0,20	0,16 – 0,24	0,15	0.10 – 0.20	0,04 – 1,44	
Peso (g)								
Multicentricidad	NO	136	56.98	53.48 – 60.47	52.00	42.00 – 67.50	20.00 – 113.00	0,383
	SÍ	94	59.95	54.71 – 65.18	56.00	42.00 – 70.00	19.00 – 193.00	
Cilindros tomados de ZPI								
Multicentricidad	NO	136	6.9	6.5 – 7.4	6.0	5.0 – 8.0	2.0 – 20.0	0,840
	SÍ	94	6.8	6.4 – 7.2	6.0	5.0 – 8.0	4.0 – 13.0	



Cilindros tomados de ZPD								
Multicentricidad	NO	136	6.9	6.5 – 7.3	6.5	5.0 – 8.0	0.0 – 17.0	<i>0,810</i>
	SÍ	94	7.0	6.5 – 7.5	6.5	5.0 – 8.0	4.0 – 19.0	
Cilindros tomados de ZTI								
Multicentricidad	NO	53	2.4	2.2 – 2.6	2.0	2.0 – 3.0	1.0 – 5.0	<i>0,184</i>
	SÍ	48	2.2	2.0 – 2.4	2.0	2.0 – 2.5	1.0 – 5.0	
Cilindros tomados de ZTD								
Multicentricidad	NO	53	2.3	2.1 – 2.5	2.0	2.0 – 3.0	1.0 – 5.0	<i>0,669</i>
	SÍ	49	2.4	2.1 – 2.7	2.0	2.0 – 3.0	1.0 – 7.0	
Cilindros tomados de Nódulo								
Multicentricidad	NO	27	2.0	1.8 – 2.2	2.0	2 – 2	1.0 – 3.0	<i>0,620</i>
	SÍ	12	1.9	1.5 – 2.3	2.0	1.5 – 2	1.0 – 3.0	
Cilindros (+) de ZPI								
Multicentricidad	NO	136	2.0	1.7 – 2.4	2.0	0 – 3.0	0 – 9.0	<i>0,090</i>
	SÍ	94	1.5	1.2 – 1.9	1.0	0 – 2.0	0 – 7.0	
Cilindros (+) de ZPD								
Multicentricidad	NO	136	1.6	1.3 – 1.9	1.0	0 – 2.0	0 – 7.0	<i>0,353</i>
	SÍ	94	1.6	1.3 – 1.9	1.0	0 – 2.0	0 – 6.0	



Cilindros (+) de ZTI								
Multicentricidad	NO	53	0.4	0.2 – 0.6	0	0 – 1.0	0 – 3.0	0,142
	SÍ	48	0.2	0.1 – 0.3	0	0 – 0	0 – 2.0	
Cilindros (+) de ZTD								
Multicentricidad	NO	53	0.2	0.1 – 0.3	0	0 – 0	0 – 1.0	0,200
	SÍ	49	0.4	0.2 – 0.6	0	0 – 1.0	0 – 3.0	
Cilindros (+) DD								
Multicentricidad	NO	27	0.6	0.3 – 0.8	0	0 – 1.0	0 – 2.0	0,480
	SÍ	12	0.8	0.2 – 1.4	1.0	0 – 1.0	0 – 3.0	
Total de cilindros tomados								
Multicentricidad	NO	136	16.1	15.0 – 17.1	14.0	12 – 18.5	8.0 – 46.0	0,571
	SÍ	94	16.4	15.1 – 17.7	16.0	12 – 20	8.0 – 43.0	
Cilindros positivos totales								
Multicentricidad	NO	136	3.9	3.5 – 4.4	3.5	2.0 – 5.0	1.0 – 16.0	0,267
	SÍ	94	3.5	3.1 – 4.0	3.0	2.0 – 4.0	1.0 – 10.0	
Porcentaje de cilindros positivos (%)								
Multicentricidad	NO	136	27.0	23.9 – 30.1	25.0	12.5 – 37.9	3.9 – 80.0	0,167
	SÍ	94	24.5	20.5 – 28.6	19.0	11.1 – 31.3	2.3 – 100.0	



Tabla 5: Análisis univariante de variables categóricas (Prueba Chi-cuadrado)

	MULTICENTRICIDAD				Total		p
	NO		SI		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Tacto rectal							
Normal	94	58.4%	67	41.6%	161	71,9%	0.797
Sospechoso	39	61.9%	24	38.1%	63	28,1%	
Total	133	59.4%	91	40.6%	224	100%	
Gleason suma							
≤ 6	92	57.5%	68	42.5%	160	69.6%	0.238
7	33	58.9%	23	41.1%	56	24.3%	
> 7	11	78.6%	3	21.4%	14	6.1%	
Total	136	59.1%	94	40.9%	230	100%	
Gleason 1º							
3	116	57.7%	85	42.3%	201	87.4%	0.314
4	20	69.0%	9	31.0%	29	12.6%	
Total	136	59.1%	94	40.9%	230	100%	
Gleason 2º							
3	101	57.7%	74	42.3%	175	76.1%	0.125
4	29	59.2%	20	40.8%	49	21.3%	
5	6	100%	0	0%	6	2.6%	
Total	136	59.1%	94	40.9%	230	100%	
Invasión perineural (Bx)							
No	109	57.1%	82	42.9%	191	83.8%	0.364
Si	26	70.3%	11	29.7%	37	16.2%	
Total	135	59.2%	93	40.8%	228	100%	
Invasión linfovascular (Bx)							
Si	0	0%	1	100%	1	0.4%	0.711
No	135	59.5%	92	40.5%	227	99.6%	
Total	135	59.2%	93	40.8%	228	100%	
Ubicación según zonas (Bx)							
Una única zona (mínimo)	91	61.9%	56	38.1%	147	63.9%	0.296
Dos zonas	34	51.5%	32	48.5%	66	28.7%	
Tres zonas	10	71.4%	4	28.6%	14	6.1%	
Cuatro zonas (máximo)	1	33.3%	2	66.7%	3	1.3%	
Total	136	59.1%	94	40.9%	230	100%	
Bilateralidad en Bx							
No	98	60.1%	65	39.9%	163	70.9%	0.660
Si	38	56.7%	29	43.3%	67	29.1%	
Total	136	59.1%	94	40.9%	230	100%	
Lado en Bx							
Izquierdo	54	66.7%	27	33.3%	81	35.7%	0.147
Derecho	41	51.9%	38	48.1%	79	34.8%	
Bilateral	38	56.7%	29	43.3%	67	29.5%	
Total	133	58.6%	94	41.4%	227	100%	



Se muestra igualmente la distribución de cada variable cuantitativa en uno y otro grupo mediante sus diagramas de cajas (*box-plot*) correspondientes, donde se aprecia la extrema igualdad en cada grupo.

Figura 1: Distribución de multicentricidad respecto a la Edad

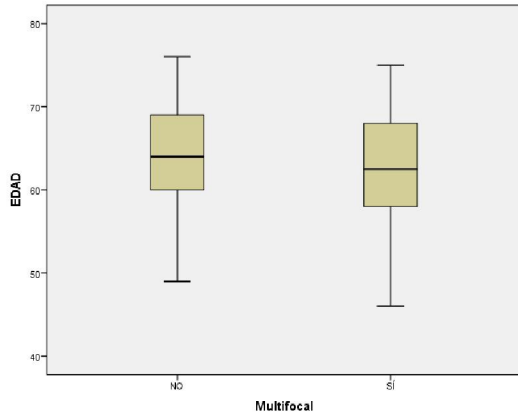


Figura 4: Distribución de multicentricidad respecto al PSAD

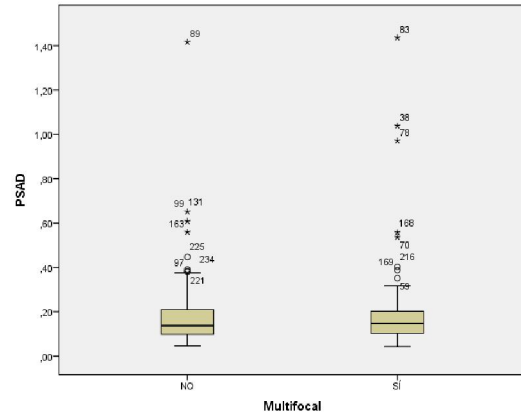


Figura 2: Distribución de multicentricidad respecto al PSA

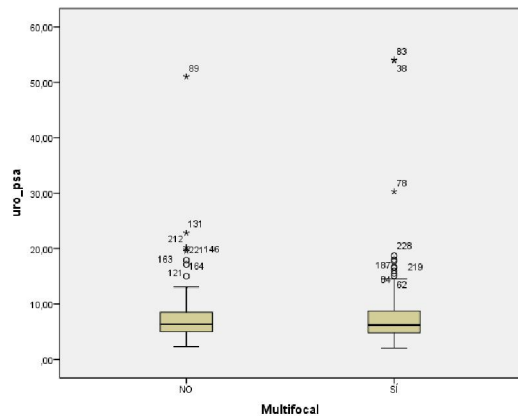


Figura 5: Distribución de multicentricidad respecto al Peso

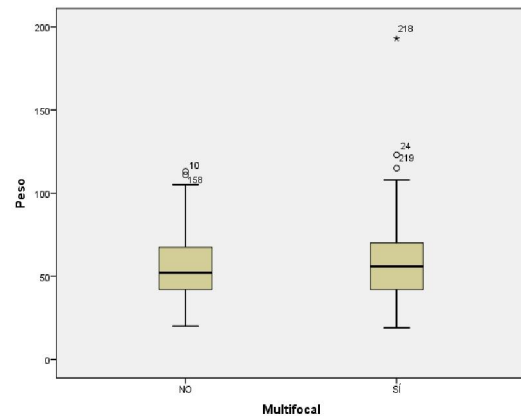


Figura 3: Distribución de multicentricidad respecto al Volumen prostático

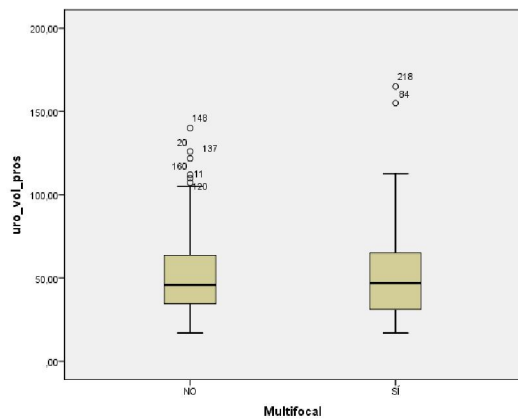


Figura 6: Distribución de multicentricidad respecto a los cilindros tomados de ZPI

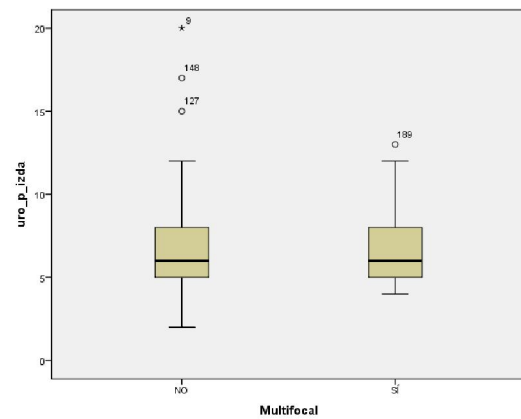


Figura 7: Distribución de multicentricidad respecto a los cilindros tomados de ZPD

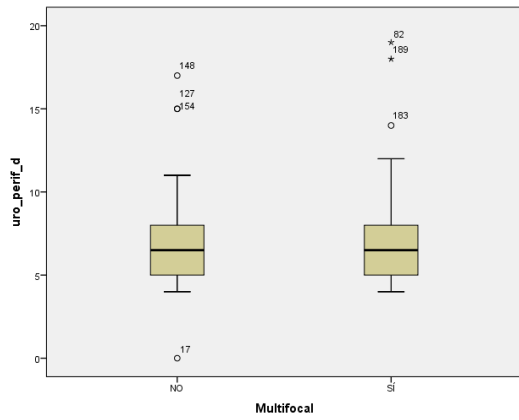


Figura 10: Distribución de multicentricidad respecto a los cilindros tomados DD

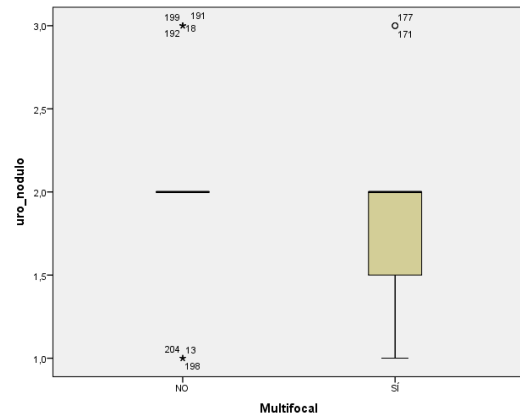


Figura 8: Distribución de multicentricidad respecto a los cilindros tomados de ZTI

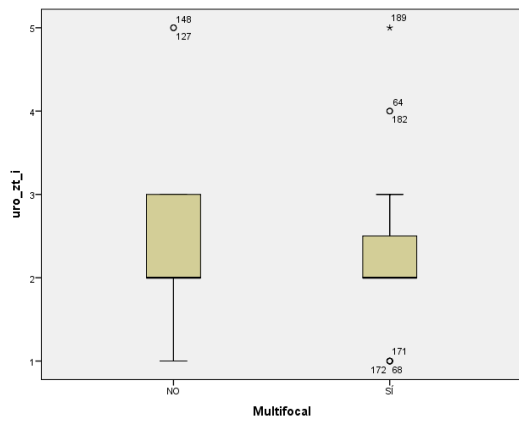


Figura 11: Distribución de multicentricidad respecto a cilindros positivos de ZPI

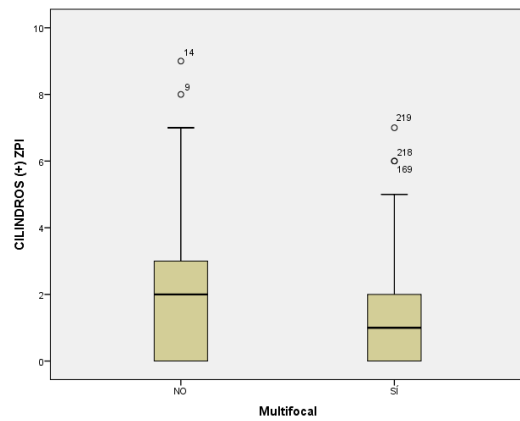


Figura 9: Distribución de multicentricidad respecto a los cilindros tomados de ZTD

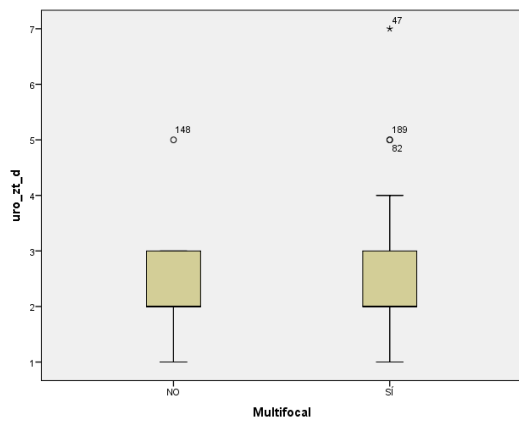


Figura 12: Distribución de multicentricidad respecto a cilindros positivos de ZPD

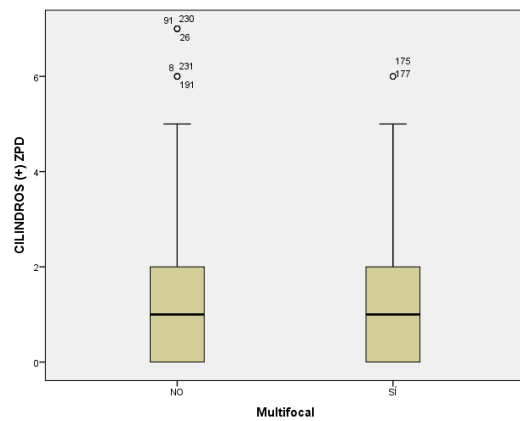


Figura 13: Distribución de multicentricidad respecto a cilindros positivos de ZTI

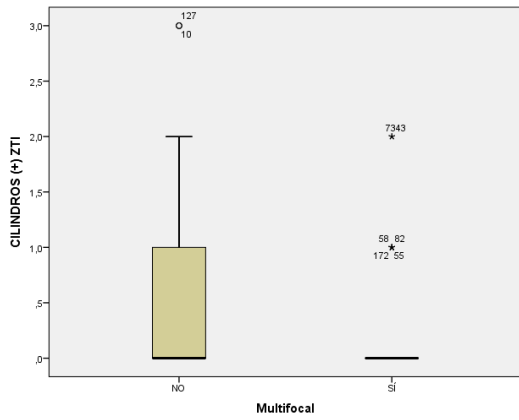


Figura 16: Distribución de multicentricidad respecto al total de cilindros tomados

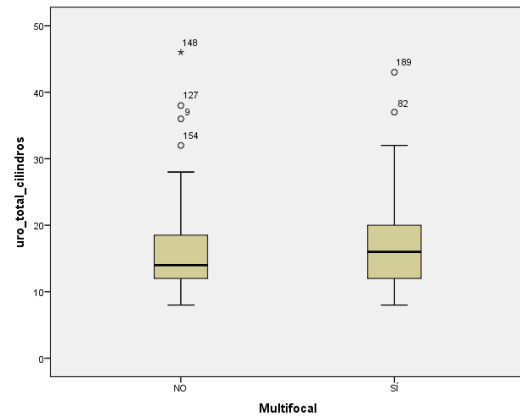


Figura 14: Distribución de multicentricidad respecto a cilindros positivos de ZTD

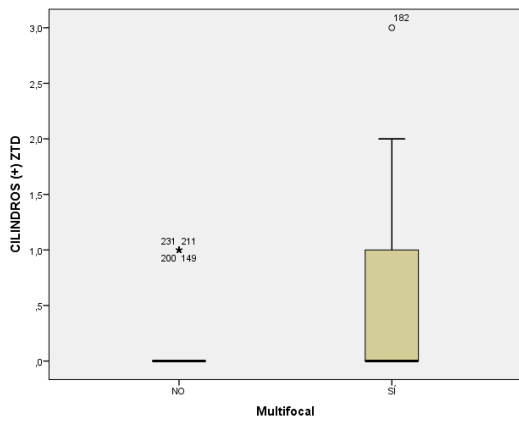


Figura 17: Distribución de multicentricidad respecto al total de cilindros positivos

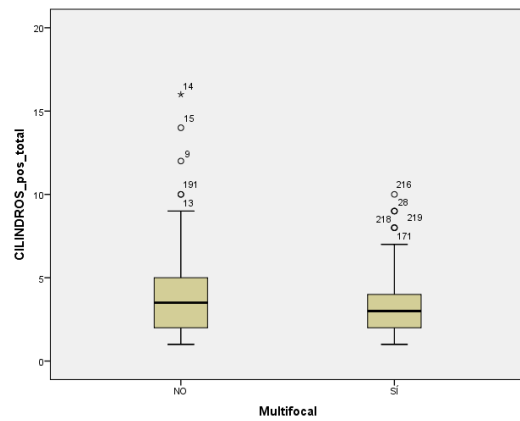


Figura 15: Distribución de multicentricidad respecto a cilindros positivos DD

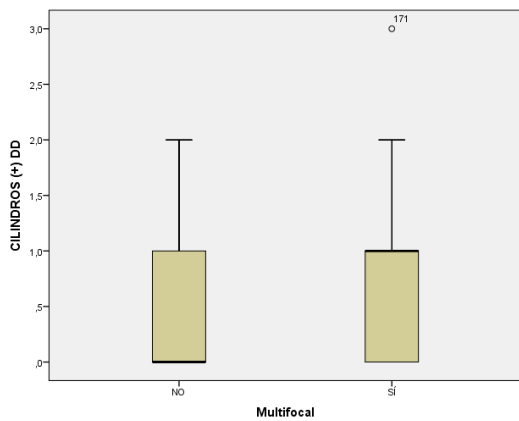
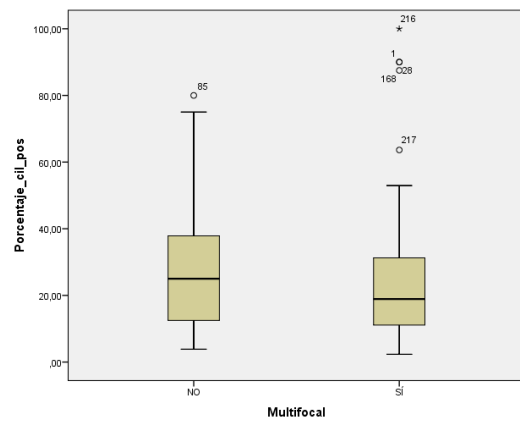


Figura 18: Distribución de multicentricidad respecto al porcentaje de cilindros positivos



Así mismo, se muestra la distribución de cada variable categórica en uno y otro grupo mediante sus diagramas de barras correspondientes.

Figura 19: Frecuencia de multicentricidad respecto al Tacto Rectal

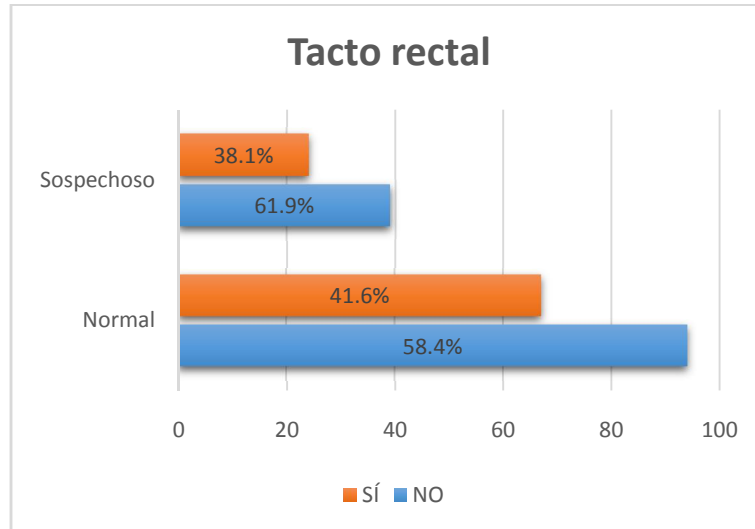


Figura 20: Frecuencia de multicentricidad respecto al Gleason Suma

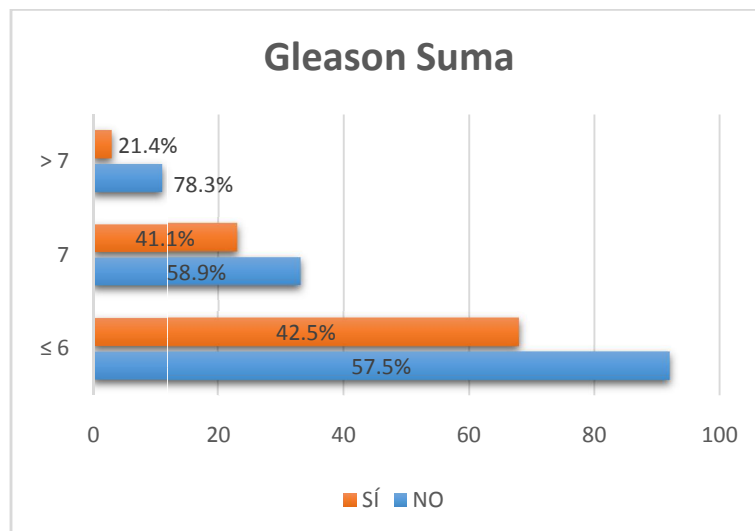


Figura 21: Frecuencia de multicentricidad respecto al Gleason 1º

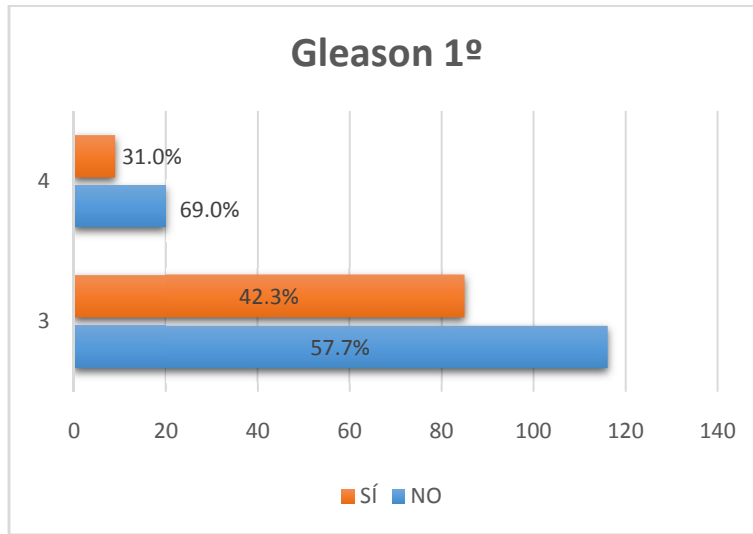


Figura 22: Frecuencia de multicentricidad respecto al Gleason 2º

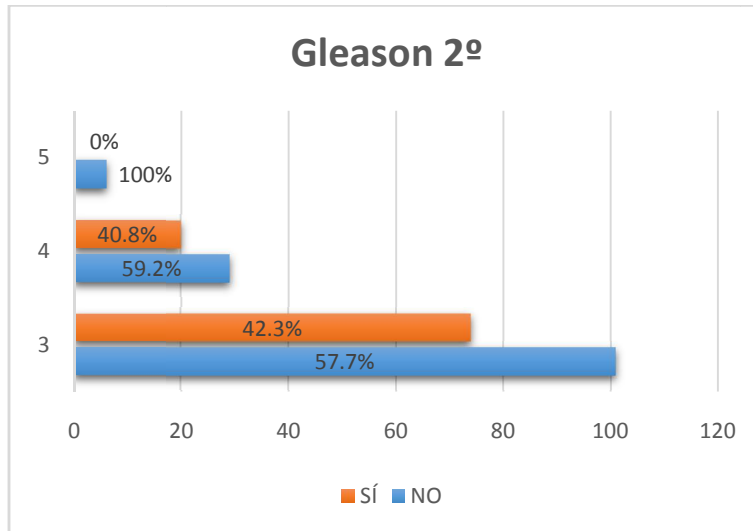


Figura 23: Frecuencia de multicentricidad respecto a la Invasión perineural en la Biopsia

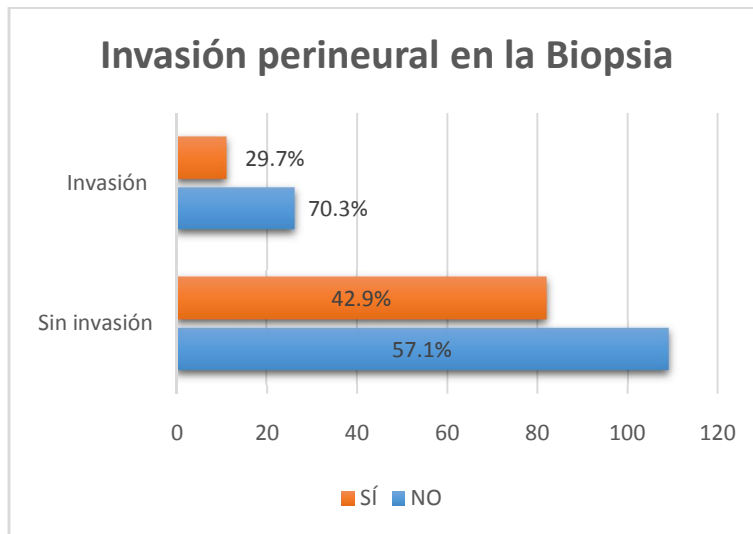


Figura 24: Frecuencia de multicentricidad respecto a la Invasión linfovascular en la Biopsia

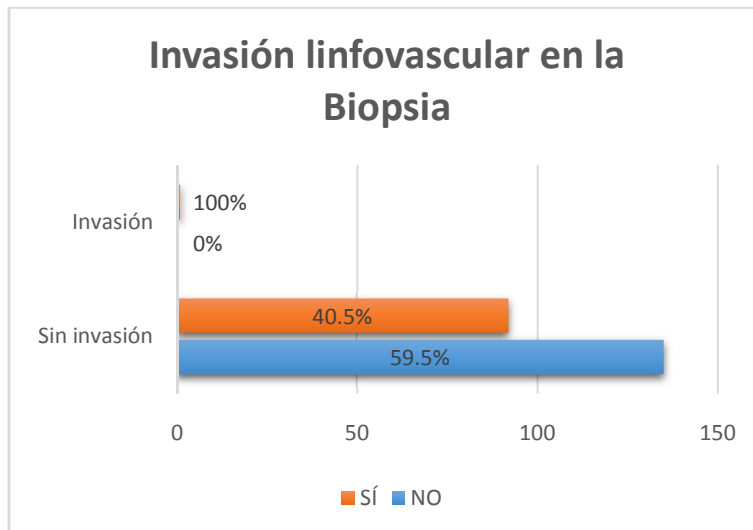


Figura 25: Frecuencia de multicentricidad respecto a la Ubicación según zonas en la Biopsia

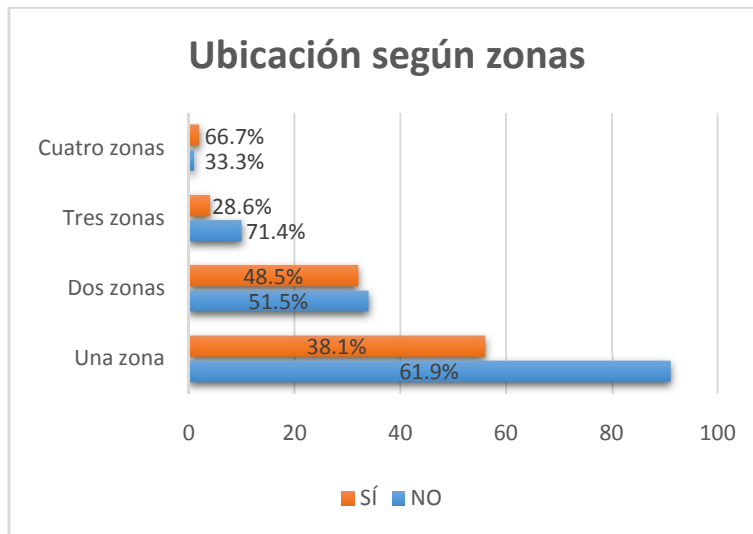


Figura 26: Frecuencia de multicentricidad respecto a la Bilateralidad en la Biopsia

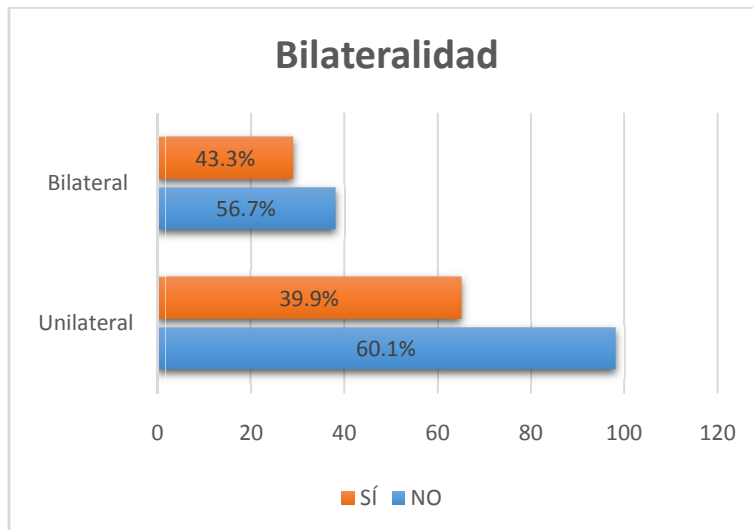
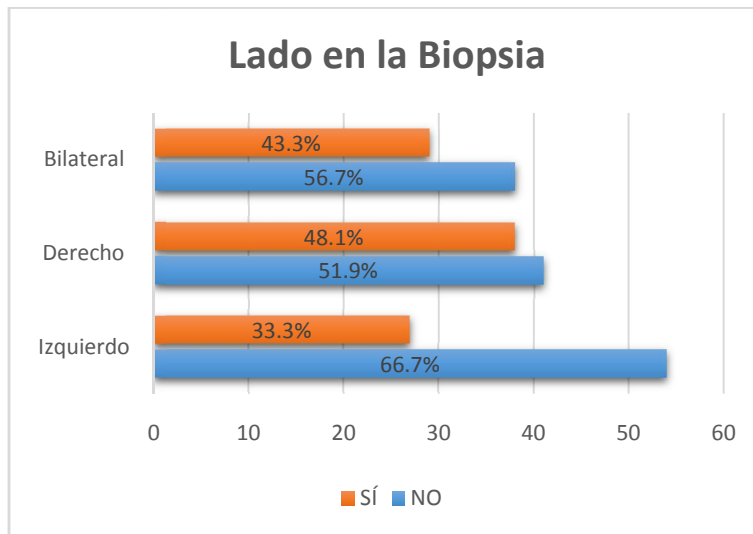


Figura 27: Frecuencia de multicentricidad respecto al Lado afectado en la Biopsia



Es necesario destacar que no hemos analizado la implicación de la longitud total del tumor afecta ya que es algo implementado recientemente, y solo contábamos con 70 casos, lo cual no llega a un tercio de la muestra (29%) y no queríamos hacer una interpretación sesgada al respecto.

Hubiera sido interesante generar un modelo multivariante que hubiera podido priorizar variables asociadas a multifocalidad e incluso asignar un riesgo individualizado de multifocalidad. Sin embargo, al no haber obtenido variables significativas en el análisis univariante, no hemos podido construir un modelo multivariante de regresión logística, con variable dependiente dicotómica, multifocalidad Sí / No.

Discusión

Desde la introducción del PSA como herramienta de cribado y gracias a los esquemas multicilindro de biopsia prostática, la epidemiología del CP ha sufrido un importante cambio al identificar un mayor número de CPCL y bien diferenciado [13,14]. Sin embargo, la determinación del PSA tiene un escaso valor predictivo positivo (VPP) debido al solapamiento que existe con la patología benigna de próstata y la prostatitis [15,16]. Del mismo modo, la BPTR es una técnica inherentemente defectuosa ya que solo puede darnos información sobre el umbral inferior de la cantidad mínima de enfermedad que podría estar presente, no la máxima [8], siendo el porcentaje de positividad en una primera biopsia del 40-50% y de una segunda del 18-32% [15]. Por ello, definir el límite superior de la enfermedad ha resultado difícil con el estándar de diagnóstico de PSA y BPTR [15,17].

La imprecisión de la atribución del riesgo y la falta de localización del tumor ha hecho que el tratamiento del CP hasta ahora deba ser dirigido a la glándula en su conjunto, asumiendo cierta morbilidad (disfunción eréctil e incontinencia urinaria, fundamentalmente) [13,16,18].

Por ello, para ofertar la TF como una alternativa terapéutica mínimamente invasiva segura y eficaz hay que profundizar en el conocimiento de la topografía de la enfermedad, estableciendo previamente su ubicación, extensión y riesgo (en virtud del grado y la longitud máxima del núcleo de cáncer), ya que estos tres parámetros resultan fundamentales y por tanto, complican su planteamiento [8,14,18]. Es decir, se requiere precisión a la hora de descartar el cáncer clínicamente importante (alta especificidad) y descartarlo en el volumen de tejido que ha de ser preservado (alta sensibilidad) [14], ya que de lo contrario se podría infradiagnosticar al paciente y consecuentemente, no ofrecerle la opción terapéutica más adecuada a su situación.

A su vez, la existencia de multifocalidad en el CP es bien conocida, variando según diversos estudios entre el 30-90% [13,14,15,19]. En nuestro estudio se ha objetivado alrededor de un 40% de multifocalidad en las piezas de PR. A priori, este hecho puede cuestionar la seguridad y efectividad de la TF. Sin embargo, datos recientemente reevaluados relacionados con la lesión tumoral dominante (lesión *index*) han abierto nuevas expectativas en este campo, indicando que aunque resten microfocos satélites uni o bilaterales, no representan un riesgo vital para el paciente



[13]. Es decir, el principal valor pronóstico depende del tumor *index* sobre todo, asumiendo a éste como el de mayor tamaño y mayor grado de Gleason, y siendo el responsable de la agresividad y diseminación extraprostática en hasta el 90% de los casos [14,19].

Con el objetivo de evidenciar algún parámetro clínico o patológico que aportara información en la BPTR sobre la probabilidad de existencia o no de CP multifocal en la pieza de PR no hemos encontrado variables predictoras estadísticamente significativas al respecto, lo cual está en concordancia con los múltiples estudios publicados que hemos revisado [20,21,22,23,24,25]. Katz *et al.* analizaron en 56 pacientes la existencia de variables predictoras en la biopsia para poder ofrecer a sus pacientes TF, no encontrando ninguna asociación estadísticamente significativa y por tanto, concluyendo que un 21,4% no hubieran sido correctamente tratados [20]. Singh *et al.* no encontraron tampoco variables predictoras en su estudio que pudieran asociarse a pacientes candidatos para terapia focal. En su estudio utilizaron biopsia con rejilla concluyendo que esta herramienta tiene alto valor predictivo negativo (VPN) para ofertar TF [21].

Parece existir una constancia en que los datos clínicos y de la BPTR son suficientes para establecer el diagnóstico de CP cuando éste se produce, e incluso para estimar su agresividad, pero no la multicentricidad del CP, a pesar de ser extraordinariamente frecuente aproximándose al 50% de los casos. Posiblemente el principal motivo se deba a que la BPTR tiene una importante variabilidad operador-dependiente en cuanto a la identificación zonal de las áreas biopsiadas, y quizás la biopsia transperineal con rejilla podría dar mayor fiabilidad a la ubicación del tumor. Por otro lado, no hemos de olvidar que la BPTR en una próstata convencional de 10 cilindros supone un mapeo del total del volumen prostático de aproximadamente un 0,2% [26], y en consecuencia, no es fácil extrapolar de sus hallazgos la realidad de la multifocalidad objetivada en el análisis de la pieza quirúrgica con entre 30 y 50 cortes de 3 micras, realizados cada 3 mm. Y por otro lado, cuando la multifocalidad afecta a la zona transicional (ZT), ésta también estaría infraestimada en la biopsia convencional, pues en la primera biopsia se prioriza el mapeo exclusivo de la zona periférica (ZP), donde residen aproximadamente el 65% de los CP [27] (61,5-62,8% en nuestra serie). De hecho, en nuestro ámbito la biopsia de ZT sólo se realiza en situación de re-biopsia, y en esta serie concretamente sólo en 81 (34,6%) de los 234 pacientes habían sido sometidos a muestreo de ZT; circunstancia que puede haber afectado a la pérdida de representatividad de la BPTR frente a la pieza de PR.



La cuestión radica en si todos los focos de cáncer identificados requieren tratamiento o si con tratar solo el foco mayor bastaría (lesión *index*), monitorizando aquellas lesiones de pequeño volumen y bajo grado que no reciban tratamiento. Para ello, la biopsia transperineal guiada por rejilla, sola o sectorizada en sus diferentes variantes [21,27], asociada a resonancia magnética nuclear y/o fusión de imágenes con ecografía parece el método de selección más adecuado para definir a pacientes como potenciales candidatos a TF, ayudando a una mejor definición de riesgos [28].

Recientemente, la resonancia multiparamétrica (RMmp) ha cobrado gran importancia e interés, ya que aporta información morfológica y funcional [2] del cáncer de próstata al combinar la RM ponderada en T2 (*T2-weighted imaging* – T2W) junto a otras secuencias disponibles como son la molecular con imagen en difusión (*Diffusion weighted imaging* – DWI), secuencias dinámicas con contraste endovenoso (*Dynamic Contrast Enhancement* – DCE) y actualmente en discusión la espectroscopia (*MR Spectroscopy* – MRS) [22], proporcionando un aumento de la sensibilidad y de la especificidad en la detección del tumor *index* prostático [9,28]. En función de los hallazgos encontrados en las diferentes imágenes, la ESUR (*European Society of Urogenital Radiology*) en 2012 estableció unos criterios de sospecha tumoral definidos por la clasificación PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*). Sin embargo, se han puesto de manifiesto varias limitaciones y por ello, recientemente se creó un Comité formado por la ACR (*American College of Radiology*), la ESUR y la Fundación AdMeTech para promover la estandarización global y disminuir la variación en la adquisición, interpretación y resultados creando la versión 2 (PI-RADSV2) disponible desde hace pocos meses. En él se incluyen la secuencia morfológica ponderada en T2 (en zona periférica –*Tabla 6*– y en zona transicional –*Tabla 7*–), imagen de difusión (*Tabla 8*), estudios dinámicos tras contraste (*Tabla 9*) [10,11]. La puntuación obtenida en cada lesión clasifica a las mismas en lesiones muy probablemente benignas (tipo 1), probablemente benignas (tipo 2), indeterminadas (tipo 3), probablemente malignas (tipo 4) y muy sospechosas de malignidad (tipo 5) en las diferentes secuencias [10,11]. La espectroscopia no ha sido incluida dados los escasos resultados concluyentes obtenidos en dicha secuencia [29].

Sus principales objetivos son: establecer un mínimo aceptable en los parámetros técnicos para la RMmp prostática, simplificar y estandarizar la terminología y el contenido de los informes radiológicos, facilitar el uso de las imágenes por RM para biopsias guiadas, desarrollar un acuerdo de las categorías que resuman los niveles de lesiones sospechosas o de riesgo y puedan ser usados para seleccionar



pacientes para biopsia y su manejo, permitir la obtención de múltiples imágenes y monitorización posterior, instruir a los radiólogos en los resultados de la RM prostática y reducir la variabilidad de la interpretación de imágenes, así como impulsar investigaciones interdisciplinarias. Hay ciertos aspectos que de momento no incluye y por tanto, está sujeta a futuras modificaciones. [11]

Tabla 6: Sistema de puntuación PI-RADS en RM ponderada en T2 (T2W) en zona periférica (ZP).

PI-RADS	Criterios
1	Señal de hiperintensidad uniforme (normal).
2	Señal de hipointensidad lineal o en forma de cuña, o leve hipointensidad difusa, de márgenes borrosos.
3	Señal de intensidad heterogénea o mal definida rodeada de moderada hipointensidad. Cambios no clasificables en las categorías 2, 4 o 5.
4	Lesión focal o masa homogénea de moderada hipointensidad, bien definida, confinada a la próstata y tamaño máximo < 1,5 cm.
5	Similar a 4 pero de tamaño $\geq 1,5$ cm o con extensión/invasión extraprostática definida.

Tabla 7: Sistema de puntuación PI-RADS en RM ponderada en T2 (T2W) en zona transicional (ZT).

PI-RADS	Criterios
1	Señal homogénea de intensidad intermedia (normal).
2	Hipointensidad bien definida o nódulo(s) heterogéneo encapsulado (HBP).
3	Señal de intensidad heterogénea con márgenes difusos. Cambios no clasificables en las categorías 2, 4 o 5.
4	Señal de hipointensidad moderada, homogénea y mal definida o de morfología lenticular y tamaño máximo < 1,5 cm.
5	Similar a 4 pero de tamaño $\geq 1,5$ cm o con extensión/invasión extraprostática definida.

HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata

Tabla 8: Sistema de puntuación PI-RADS en difusión (DWI).

PI-RADS	Criterios
1	Sin reducción del CDA ni incremento de señal en imágenes con valor de factor $b \geq 1400$ seg/mm ² . (normal).
2	Hipointensidad difusa en el CDA.
3	Área focal de leve/moderada hipointensidad en CDA e isointensidad/leve hiperintensidad en imágenes con valor de factor $b \geq 1400$ seg/mm ² .
4	Área focal de marcada hipointensidad en CDA y marcada hiperintensidad en imágenes con valor de factor $b \geq 1400$ seg/mm ² ; Tamaño máximo <1,5 cm.
5	Similar a 4 pero de tamaño $\geq 1,5$ cm o con extensión/invasión extraprostática definida.

CDA (Coeficiente de difusión aparente): medida del grado de movimiento de las moléculas de agua en los tejidos.

Valores del factor b elevados ($b \geq 1400$ seg/mm²): medida de la fuerza y la duración de los gradientes de difusión que determinan mayor sensibilidad de una secuencia a mayores valores del factor b .



Tabla 9: Sistema de puntuación PI-RADS en estudio dinámico tras contraste (DCE).

PI-RADS	Criterios
Negativo (-)	No captación precoz, o Realce difuso no correspondiente al hallazgo focal en T2W y/o DWI, o Captación focal correspondiente a una lesión de características de HBP en T2W.
Positivo (+)	Captación focal, y; Realce más precoz o simultáneo que los tejidos normales adyacentes, y; Correspondiente a hallazgos sospechosos en T2W y/o DWI.

Por lo tanto, podríamos decir que en un futuro la ruta diagnóstica en el CP puede cambiar en dos cosas. La primera es la formación de imágenes con RMmp, y la segunda es la biopsia guiada por imagen [22,30]. Para que esto sea posible, la formación de imágenes tendrá que hacerse previamente a la biopsia y las consecuencias que pueden derivar de ello es la capacidad de evitar una biopsia a pesar de valores elevados de PSA (probablemente alrededor de un tercio de pacientes). Ello se basa en la alta sensibilidad (80-90%), VPN (90-95%) y baja relación de probabilidad negativa (0,1-0,2) de RMmp para enfermedad clínicamente significativa que hasta ahora ha sido demostrado en numerosos estudios [22,28,30,31,32]. Y por el contrario, en los hombres en los que en la RM se demuestre que tienen lesiones sospechosas (baja señal en T2W y/o realce de contraste en DWI y/o bajos CDA en DCE) se procederá a una biopsia guiada por imagen [8,18,30]. Numerosos estudios muestran sensibilidades muy altas con VPP para el cáncer de próstata clínicamente importante (80-90%) cuando la formación de imágenes se utiliza para informar de la estrategia de muestreo [20]. Esto representa una mejora importante cuando se compara con nuestro estándar de práctica actual, la BPTR, que se ha asociado con una sensibilidad para el cáncer de próstata clínicamente importante en torno al 30% [13,15,19].

Sin embargo, se debe mantener cierta precaución, ya que todas nuestras definiciones estándar de riesgo se basan en un proceso de muestreo aleatorio que es ciego a la ubicación. La BPTR sistemáticamente infrarrepresenta tanto el grado como la incidencia, de ahí la mejora o reclasificación a la que estamos tan acostumbrados. Así que con la mayor precisión tendremos que introducir nuevas definiciones de riesgo que sean más apropiadas para una estrategia específica [8].

Gran parte de antedicho es especulativo, sobre todo por lo rápido que las cosas pueden ser asumidas, ya que existen muchas barreras que aún permanecen.



De lo que sí podemos estar seguros es que la formación de imágenes va a suponer un componente cada vez más importante de la ruta diagnóstica. Todo ello, cuando se acople a las biopsias, nos dará tanto su ubicación como mayor precisión; ambos aspectos de los que carecemos en la actualidad [14].

Somos conscientes de que estos resultados deben ser tomados con cautela, debido tanto a las serias implicaciones económicas que su aplicación indiscriminada podría acarrear [33], como a la necesidad de mejorar la precisión diagnóstica, especialmente en la enfermedad clínicamente significativa. Resulta además necesario llevar a cabo estudios prospectivos multicéntricos que permitan corroborar los datos obtenidos, así como la reproducibilidad de la técnica entre profesionales de diferentes instituciones. No obstante, en estos momentos podemos considerar que el estudio prostático mediante RMmp puede llegar a establecerse como un elemento clave en la investigación del paciente con sospecha de cáncer de próstata y subsidiario de TF [29].

De ello se deduce que con el tiempo se determinará un límite superior de enfermedad (ya sea por incidencia o por ubicación) más allá del cual la preservación de tejidos se considerará inútil o indeseable. En consecuencia, las ventajas y desventajas que pudiera tener la introducción de TF en la práctica clínica habitual serían junto a una menor morbilidad, la necesidad de establecer nuevos criterios de estratificación del CP, así como la definición de su seguimiento [14].

Asimismo, hace falta definir con exactitud cuál es el paciente candidato ideal a TF. Es decir, la selección de pacientes idóneas para la TF es todavía una cuestión sin aclarar a la vista de la diversidad de opiniones en diferentes estudios [21].

Los pacientes en el grupo de bajo riesgo parecen ser los candidatos idóneos. En este sentido, criterios estrictos de bajo riesgo fueron utilizados por Katz *et al.* en un total de 56 pacientes sometidos a TF y concluyeron que estos criterios por sí solos (Gleason < 7, PSA < 10 ng/ml, < T2b y positividad de una biopsia < 80% de un núcleo con ausencia de invasión perineural) no debían ser utilizados para seleccionar a pacientes para este tipo de tratamiento [20]. Un segundo argumento para no utilizar exclusivamente criterios clínicos es la falta de correlación entre ellos y los criterios patológicos tras la PR, donde se demuestra una infraestadificación en torno al 30% [13,15,19]. El grupo de Eggener *et al.* propone unos criterios de selección de pacientes candidatos a TF basados en características clínicas, de imagen y resultado de la biopsia. Actualmente las guías europeas recomiendan limitar este tipo de tratamiento a



pacientes con cáncer de próstata de bajo y moderado riesgo con un estadio clínico no superior a cT2a y un estadio radiológico inferior o igual a cT2b [34]. En una reciente reunión de expertos acerca de esta cuestión llegaron a la conclusión que los pacientes candidatos eran aquellos de riesgo intermedio con cáncer unifocal y/o multifocal mediante RMmp o biopsia por rejilla realizada previamente, sin influir el volumen de la próstata o la edad del paciente. El límite considerado para lesiones clínicamente insignificantes fue aquellas menores de 5 mm y Gleason 3+3, o bien con Gleason 3+4 menores de 3 mm [35].

Hasta la fecha, la ausencia de datos publicados a medio y largo plazo ocasiona restricciones por parte de las autoridades sanitarias para la adopción de la TF en la práctica clínica, tanto en la glándula completa (primaria y preservada) como en los parámetros de la TF. Junto con ello, las recomendaciones de la NICE (*The National Institution for Health and Care Excellence*) son que las diferentes TF sean aplicadas exclusivamente en ensayos clínicos o en asociación con el registro de resultados prospectivos [7].

Por tanto, podemos concluir que de momento la TF es todavía un tratamiento en fase experimental, y hacen falta numerosos estudios prospectivos a corto y largo plazo para su generalización que aseguren que es una herramienta terapéutica eficaz y beneficiosa en este grupo de pacientes, así como estudios de no inferioridad respecto a los tratamientos estándares, y por tanto, poder establecerse como una opción terapéutica de referencia. Además, no hay estudios que pongan de manifiesto una superioridad de una técnica sobre otra, por lo que esa es otra cuestión a resolver en futuros estudios.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. La implicación de la longitud total del tumor afecta no ha sido analizada ya que es algo implementado recientemente, y solo contábamos con 70 casos, lo cual no llega a un tercio de la muestra (29%) y no queríamos hacer una interpretación sesgada al respecto. Asimismo, la pérdida de representatividad de la BPTR frente a la pieza de PR respecto a la multifocalidad de la zona transicional también estaría infraestimada ya que su mapeo se ha realizado tan solo en situación de re-biopsia, concretamente solo en 81 (34,6%) de los 234 pacientes estudiados. Otra cuestión a destacar sería la realización de BPTR en nuestro centro por parte de la totalidad de los médicos del servicio, incluidos los residentes de últimos años, lo cual puede haber contribuido a la heterogeneidad de la toma de la muestra, así como a potenciales errores de identificación zonal en el mapeo realizado por vía transrectal y de acuerdo a la



orientación espacial del ejecutor de la biopsia guiada por ecografía. Sin embargo, si la realización de biopsias se llevara a cabo por ecografía transperineal con rejilla sería esperable una mejor identificación zonal del área a biopsiar.

Hubiera sido interesante generar un modelo multivariante que hubiera podido priorizar variables asociadas a multifocalidad e incluso asignar un riesgo individualizado de multifocalidad; cuestión que no ha sido posible al no haber obtenido variables significativas en el análisis univariante.

Conclusiones

- No hemos sido capaces de identificar elementos clínicos o de la biopsia prostática asociados a alto riesgo de cáncer de próstata multifocal, en nuestro medio.
- El tumor multifocal afecta a un elevado número de piezas de prostatectomía radical en nuestro medio, concretamente a un 40% en nuestro estudio.
- A la vista de nuestros resultados y desde un punto de vista práctico, debemos concluir que:
 - ✓ Parece imperativo estudiar la implementación de la RMmp en nuestro medio en la identificación de la multifocalidad del cáncer de próstata pre-tratamiento.
 - ✓ Sería oportuno evaluar la realización de biopsia transperineal con rejilla en un intento de optimizar la ubicación zonal del cáncer de próstata.

Autoría y agradecimientos

Autoría por parte del Dr. Ángel Borque Fernando, al cual agradezco su enorme colaboración y sin el cual no hubiera sido posible dicho trabajo.

Bibliografía

1. Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en (Última visita 21 de mayo de 2015):
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
2. Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. Radiología. 2010;52(6):513-24
3. Navarro-Pelayo Láinez MM, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Vázquez-Alonso JM, Cózar-Olmo JM, Llamas-Elvira JM. Papel de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con análogos radiomarcados de colina en el cáncer de próstata. Actas Urol Esp. 2014;38(9):613-21
4. Garcia Bennett J, Conejero Olesti A, Hurtado Salom C, Rebenaque E, Parada D, Serrano Alcalá E, et al. Utilidad de la biopsia guiada cognitivamente por resonancia magnética multiparamétrica para diagnosticar la lesión dominante del cáncer de próstata. Radiología. En prensa 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2014.06.008>
5. Gómez-Veiga F, Portela-Pereira P, Cozar-Olmo JM, Ahmed H, Moore C, Dickinson L, et al. Terapia focal en cáncer de próstata. Racionalidad, indicaciones y selección. Actas Urol Esp. 2014;38(6):405-12
6. Rubio-Briones J, Iborra I, Ramírez M, Calatrava A, Collado A, Casanova J, et al. Información obligatoria que debe conocer un paciente con cáncer de próstata candidato a vigilancia activa. Actas Urol Esp. 2014;38(9):559-65
7. Gómez-Veiga F, Martínez-Breijo S, Solsona-Narbón E, Hernández C, Ciudin A, Ribal MJ, et al. Terapia focal en cáncer de próstata. Alternativas de tratamiento. Actas Urol Esp. 2014;38(7):465-75.
8. Emberton M, Gómez-Veiga F, Ahmed H, Dickinson L. ¿Cómo encajará la terapia focal en los tratamientos existentes?. Actas Urol Esp. 2013;37(10):597-602



9. Lista F, Gimbernat H, Cáceres F, Rodríguez-Barbero JM, Castillo E, Angulo JC. Evaluación de la invasión extracapsular y otros parámetros de estadificación mediante resonancia nuclear magnética multiparamétrica en pacientes con cáncer de próstata candidatos a prostatectomía radical. *Actas Urol Esp.* 2014;38(5):290-7
10. Bomers JGR, Barentsz JO. Standardization of Multiparametric Prostate MR Imaging Using PI-RADS. *BioMed Res Int*, vol. 2014. Article ID 431680, 9 pages, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/431680>
11. American College Of Radiology (página en internet). PIRADS V2 (actualizado 10 marzo 2015; citado 4 de mayo 2015). Disponible en: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/PIRADS/PIRADS%20V2.pdf>
12. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Walert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol.* 2005;174(4):1256-61.
13. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzeri M, Montironi R, et al. The Role of Focal Therapy in the Management of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2014;66(4):732-51
14. Dixon L, Brown M, Challacombe B. Selection por Focal Therapy: Is it too early to judge?. *Eur Urol* 2014;66(1):20-1
15. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: A randomized study. *Urol Oncol* 2015;33(1):17.e1-7
16. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urol Esp* 2011;35(9):501-14

17. Ezquer A, Ortega Hrescak MC, Sanagua C, Roggia-Rebullida P, López R, Cenice F, et al. Ecografía doppler transrectal durante la biopsia prostática: utilidad clínica y limitaciones. *Actas Urol Esp.* 2015;39(1):13-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.02.009>
18. Ahmed HU. Introduction – Targeting the lesion, not the organ. *Urol Oncol* 2014; 32(6):901-2
19. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and Prostate Cancer Detection by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Whole-mount Histopathology. *Eur Urol* 2015;67(3):569-76
20. Katz B, Srougi M, Dall'Oglio M, Nesrallah AJ, Sant'anna AC, Pontes J Jr, Reis ST, et al. Are we able to correctly identify prostate cancer patients who could be adequately treated by focal therapy?. *Urol Oncol* 2012;30(6):794-7
21. Singh PB, Anele C, Dalton E, Barbouti O, Stevens D, Gurung P, et al. Prostate Cancer Tumour Features on Template Prostate-mapping Biopsies: Implications for Focal Therapy. *Eur Urol* 2014;66(1):12-9
22. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13(6):622-32
23. Swanson GP, Epstein JI, Ha CS, et al. Pathological Characteristics of Low Risk Prostate Cancer Based on Totally Embedded Prostatectomy Specimens. *Prostate* 2015;75:424-29
24. Hollmann BG, van Triest B, Ghobadi G, Groenendaal G, de Jong J, van der Poel HG, et al. Gross tumor volume and clinical target volume in prostate cancer: How do satellites relate to the index lesion. *Radiother Oncol.* En prensa 2015.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.021>
25. Huang CC, Deng FM, Kong MX, Ren Q, Melamed J, Zhou M. Re-evaluating the concept of “dominant/index tumor nodule” in multifocal prostate cancer. *Virchows Arch* 2014;464(5):589-94



26. Ladjevardi S, Auer G, Castro J, Ericsson C, Zetterberg A, Häggman M, et al. Prostate Biopsy Sampling Causes Hematogenous Dissemination of Epithelial Cellular Material. *Dis Markers*, vol. 2014, Article ID 707529, 6 pages, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/707529>
27. Valerio M, Anele C, Freeman A, Jameson C, Singh PB, Hu Y, et al. Identifying the Index Lesion with Template Prostate Mapping Biopsies. *J Urol* 2015;193(4):1185-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.015>
28. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, Eastham J, Hricak H, Panebianco V, et al. Advances in Magnetic Resonance Imaging: How they are changing the management of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2011;59(6):962-77
29. Lista F, Castillo E, Gimbernat H, Rodríguez-Barbero JM, Panizo J, Angulo JC. La resonancia magnética multiparamétrica predice la presencia de cáncer de próstata en pacientes con biopsia prostática negativa. *Actas Urol Esp*. 2015;39(2):85-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.07.001>
30. Valerio M, El-Shater Bosaily A, Emberton M, Ahmed HU. Defining the level of evidence for technology adoption in the localized prostate cancer pathway. *Urol Oncol* 2014;32(6):924-30
31. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level – Can it rule out clinically significant prostate cancer?. *Urol Oncol* 2014;32(1):45.e17-22
32. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Clinical applications of multiparametric MRI within the prostate cancer diagnostic pathway. *Urol Oncol* 2013;31(3):281-4
33. Emberton M. Is Prostate Magnetic Resonance Imaging Going to Break the Bank?. *Eur Urol* 2014;66(3):437-8



34. Eggener S, Marchetti P. Tratamiento focal para el cáncer de próstata clínicamente localizado. Arch. Esp. Urol. 2011;64(8):815-22
35. Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, Barret E, Berge V, Bott S, et al. Focal Therapy: Patients, Interventions, and Outcomes – A Report from a Consensus Meeting. Eur Urol 2015;67(4):771-77

Anexo I

Tabla 10: Nomograma de Vienna - modificado H.U.M.S.

Volumen prostático (cc.)	Edad (años)			
	< 50	51 – 60	61 – 70	> 70
0 – 30	10	10	10	10
31 – 40	12	10	10	10
41 – 50	14	12	10	10
51 – 60	16	14	12	10
61 – 70	18	16	14	12
> 70	18	18	16	14





Firmas

Tutor:

Alumna:

Fdo.: Ángel Borque Fernando

Fdo.: Raquel Varea Malo